

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-141955

⑪ Int. Cl.⁴C 07 C 121/80
A 61 K 7/00
7/42
31/275

識別記号

3 0 1

A B E
A C D

庁内整理番号

7327-4H
7306-4C
6971-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)6月14日

※審査請求 未請求 発明の数 8 (全11頁)

⑭ 発明の名称 トリベンジルアミン誘導体

⑮ 特 願 昭61-287980

⑯ 出 願 昭61(1986)12月3日

⑰ 発 明 者 白 石 忠 義 兵庫県高砂市西畑3丁目8番14号
 ⑰ 発 明 者 亀 山 啓 司 兵庫県加古川市平岡町一色西2丁目35番地
 ⑰ 発 明 者 堂 本 剛 史 兵庫県加古川市加古川町平野310-7
 ⑰ 発 明 者 嶋 田 善 夫 兵庫県加古川市加古川町河原321の2
 ⑰ 発 明 者 日 高 隆 義 兵庫県神戸市垂水区本多間2-21-8
 ⑰ 発 明 者 勝 見 郁 男 兵庫県神戸市垂水区千鳥ヶ丘3-22-31
 ⑰ 発 明 者 渡 辺 清 兵庫県明石市松ヶ丘5の15の41
 ⑰ 出 願 人 鐘淵化学工業株式会社 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
 ⑰ 代 理 人 弁理士 浅野 真一

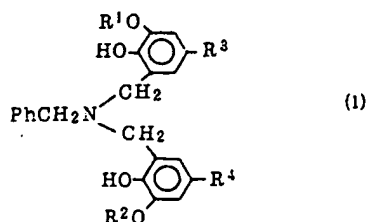
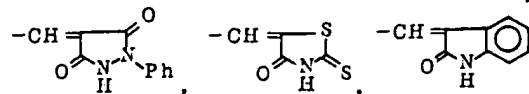
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 トリベンジルアミン誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 下記の一般式(1)で表わされるトリベンジルアミン誘導体及びその塩。

(式中、R¹, R²は同一あるいは相異なる水素またはC₁~C₃のアルキル基を表わし、R³,R⁴は同一あるいは相異なる $-\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{CN} \\ \text{CONH}_2 \end{array}$,または $-\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{S} \\ \text{CONHCH}_2\text{Ph} \end{array}$ で表わされる基を表わす)(2) R¹, R²がともにエチル基である特許請求の範囲第1項記載のトリベンジルアミン誘導体およびその塩。(3) R³, R⁴がともに $-\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{CN} \\ \text{CONH}_2 \end{array}$ である

特許請求の範囲第1項記載のトリベンジルアミン誘導体およびその塩。

(4) R³, R⁴がともに $-\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ || \\ \text{N}-\text{Ph} \end{array}$ である特許

請求の範囲第1項記載のトリベンジルアミン誘導体およびその塩。

(5) R³, R⁴がともに $-\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{S} \\ || \\ \text{N}-\text{S} \end{array}$ である特許請

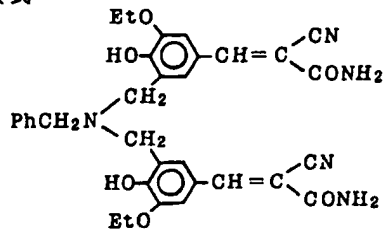
求の範囲第1項記載のトリベンジルアミン誘導体およびその塩。

(6) R³, R⁴がともに $-\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ || \\ \text{N}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ である特許

請求の範囲第1項記載のトリベンジルアミン誘導体およびその塩。

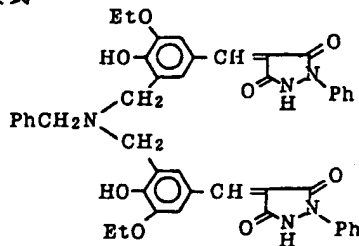
- (7) R^3, R^4 がともに $-\text{CH}=\text{C}(\text{S})\text{NHCH}_2\text{Ph}$ である特許請求の範囲第1項記載のトリベンジルアミン誘導体およびその塩。

(8) 次式



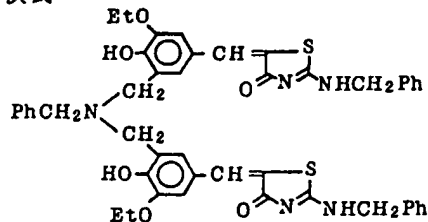
で表わされる特許請求の範囲第1項、第2項または第3項記載のトリベンジルアミン誘導体およびその塩。

(9) 次式



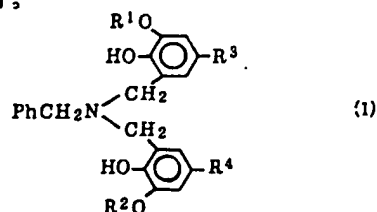
または第6項記載のトリベンジルアミン誘導体およびその塩。

(10) 次式



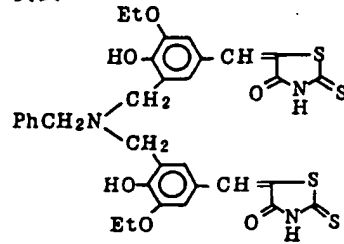
で表わされる特許請求の範囲第1項、第2項または第7項記載のトリベンジルアミン誘導体およびその塩。

(11) 下記的一般式(1)で表わされるトリベンジルアミン誘導体またはその生理学的に許容される塩を有効成分とするチロシンキナーゼ阻害剤。



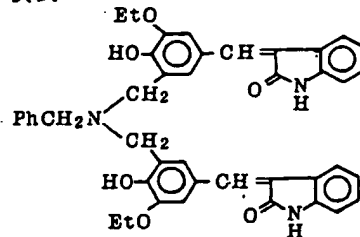
で表わされる特許請求の範囲第1項、第2項または第4項記載のトリベンジルアミン誘導体およびその塩。

(12) 次式



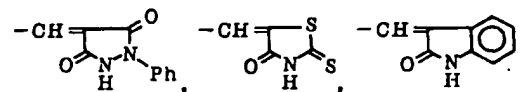
で表わされる特許請求の範囲第1項、第2項または第5項記載のトリベンジルアミン誘導体およびその塩。

(13) 次式



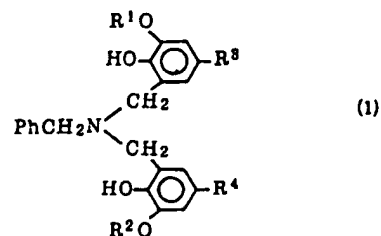
で表わされる特許請求の範囲第1項、第2項

(式中、 R^1, R^2 は同一あるいは相異なる水素または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を表わし、 R^3, R^4 は同一あるいは相異なる $-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{CONH}_2$ 、



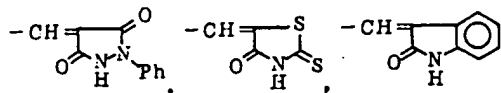
または $-\text{CH}=\text{C}(\text{S})\text{NHCH}_2\text{Ph}$ で表わされる基を表わす)

(14) 下記的一般式(1)で表わされるトリベンジルアミン誘導体またはその塩を有効成分とする紫外線吸収剤。



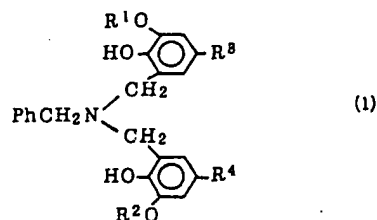
(式中、 R^1, R^2 は同一あるいは相異なる水素または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を表わし、 R^3, R^4 は同一あるいは相異なる $-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{CONH}_2$ 、

R^4 は同一あるいは相異なる $-\text{CH}=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{CN} \\ \text{CONH}_2 \end{smallmatrix}$,

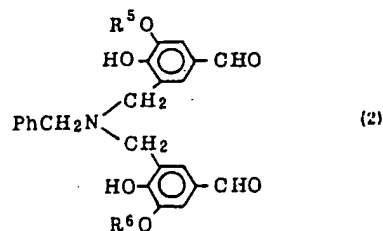
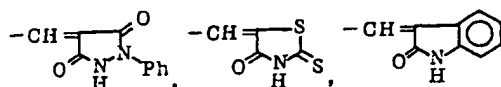


または $-\text{CH}=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{NHCH}_2\text{Ph} \end{smallmatrix}$ で表わされる基
を表わす)

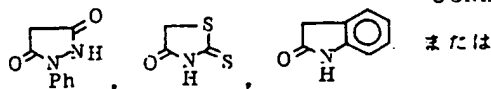
09 下記一般式(1)で表わされるトリベンジル
アミン誘導体またはその生理学的に許容され
る塩を有効成分とする抗菌剤。



(式中、 R^1, R^2 は同一あるいは相異なる水素
または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基を表わし、 R^3 ,
 R^4 は同一あるいは相異なる $-\text{CH}=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{CN} \\ \text{CONH}_2 \end{smallmatrix}$,



(式中、 R^5, R^6 は同一あるいは相異なる水素
または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基を表わす)
で表わされるアルデヒドと化合物 $\text{CH}_2 \begin{smallmatrix} \text{CN} \\ \text{CONH}_2 \end{smallmatrix}$,

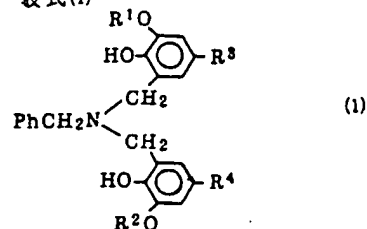


または $-\text{CH}=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{NHCH}_2\text{Ph} \end{smallmatrix}$ のうち一種の化合物と、
あるいは同時に二種の化合物とを反応させる
ことを特徴とするトリベンジルアミン誘導体
の製造方法。

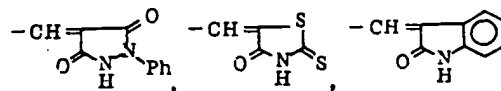
07 一般式(1)

または $-\text{CH}=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{O} \end{smallmatrix} \text{NHCH}_2\text{Ph}$ で表わされる基
を表わす)

06 一般式(1)

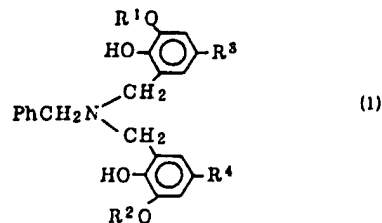


(式中、 R^1, R^2 は同一あるいは相異なる水素
または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基を表わし、 R^3 ,
 R^4 は同一あるいは相異なる $-\text{CH}=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{CN} \\ \text{CONH}_2 \end{smallmatrix}$,

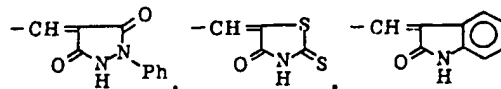


または $-\text{CH}=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{O} \end{smallmatrix} \text{NHCH}_2\text{Ph}$ で表わされる基
を表わす)

で表わされる化合物の製造方法であつて、一
般式(2)

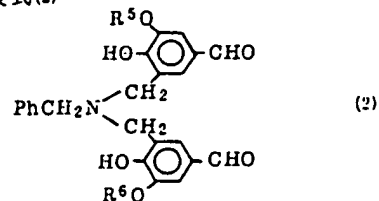


(式中、 R^1, R^2 は同一あるいは相異なる水素
または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基を表わし、 R^3 ,
 R^4 は同一あるいは相異なる $-\text{CH}=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{CN} \\ \text{CONH}_2 \end{smallmatrix}$,

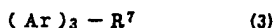


または $-\text{CH}=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{O} \end{smallmatrix} \text{NHCH}_2\text{Ph}$ で表わされる基
を表わす)

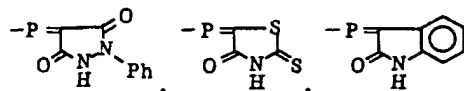
で表わされる化合物の製造方法であつて、一
般式(2)



(式中、 R^5, R^6 は同一あるいは相異なる水素または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を表わす)
で表わされるアルデヒドと一般式(3)



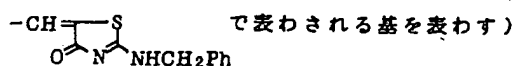
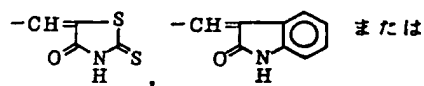
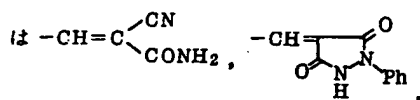
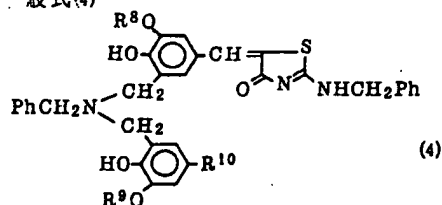
(式中、 Ar はアリール基、 R^7 は $-P=C \begin{smallmatrix} \text{CN} \\ \text{CONH}_2 \end{smallmatrix}$,



または $-P = \text{C} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{NHCH}_2\text{Ph} \end{smallmatrix}$ で表わされる基を表わす)

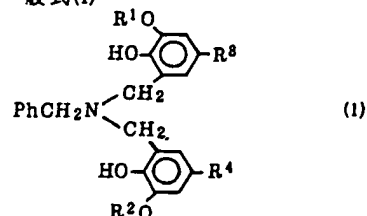
で表わされるイリドのうち一種の化合物と、あるいは同時に二種の化合物とを反応させることを特徴とするトリベンジルアミン誘導体の製造方法。

08 一般式(4)



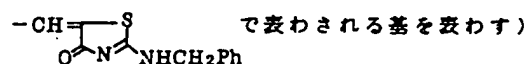
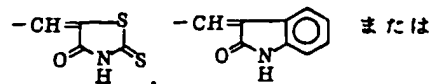
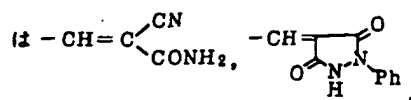
で表わされる化合物とベンジルアミンとを反応させることを特徴とするトリベンジルアミン誘導体の製造方法。

09 一般式(1)

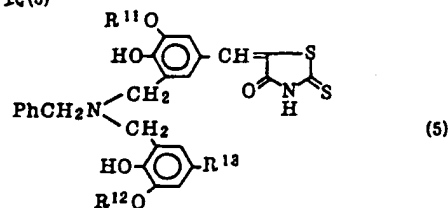


(式中、 R^1, R^2 は同一あるいは相異なる水素または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を表わし、 R^3, R^4 は同一あるいは相異なる $-\text{CH} = \text{C} \begin{smallmatrix} \text{CN} \\ \text{CONH}_2 \end{smallmatrix}$,

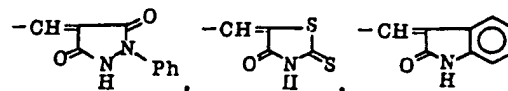
(式中、 R^8, R^9 は同一あるいは相異なる水素または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を表わし、 R^{10}



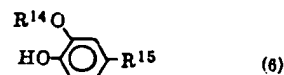
で表わされる化合物の製造方法であつて、一般式(5)



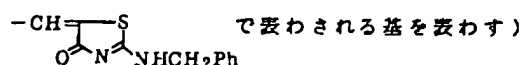
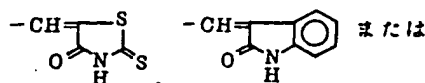
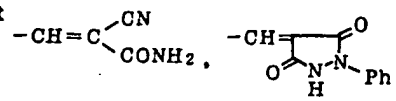
(式中、 R^{11}, R^{12} は同一あるいは相異なる水素または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を表わし、 R^{13}



で表わされる化合物の製造方法であつて、一般式(6)



(式中、 R^{14} は $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を表わし、 R^{15} は



で表わされる化合物とベンジルアミンとホルムアルデヒドとを反応させることを特徴とす

るトリベンジルアミン誘導体の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はチロシンキナーゼ阻害作用、紫外線吸収作用、及び抗菌作用を有し、また多くの有機化合物の中間体として有用なトリベンジルアミン誘導体及びその塩、その製造方法、並びにこれを有効成分とするチロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤並びに抗菌剤に関するものである。

(従来の技術)

本発明による化合物は文献未記載の新規化合物であり、本発明者らにより初めて合成されたものである。

(発明が解決しようとする問題点)

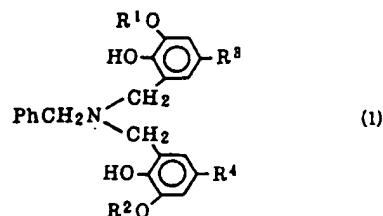
本発明者らは、本発明に係る新規トリベンジルアミン誘導体が多く有機化合物の中間体として有用であり、かつそれ自体チロシンキナーゼ阻害作用、紫外線吸収作用及び抗菌作用を有することを見出し、本発明を完成した。

(問題点を解決するための手段及び作用効果)

と塩基あるいは酸から造塩可能な任意のものが対象となる。具体的には、塩基との塩として、例えば(1)金属塩、特にアルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウムとの塩、(2)アンモニウム塩、(3)アミン塩、特にメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ヘキサメチレンイミン、アニリン、ピリジン等との塩があり、酸との塩として、(1)無機塩、特に塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸等との塩、(2)有機酸、特にギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、乳酸、安息香酸、アントラニル酸、サリチル酸等のカルボン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等のスルホン酸、グリシン、メチオニン、リジン等のアミノ酸等との塩がある。これらの塩をチロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤、抗菌剤として使用する場合には生理的に許容されるものを選ぶべきである。

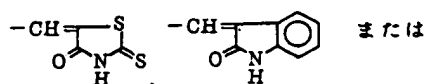
本発明に係る化合物の代表例をあげれば表1のようになる。

本発明に係る新規化合物は、下記の一般式(1)で表わされる。



(式中、 R^1 , R^2 は同一あるいは相異なる水素または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を表わし、 R^3 , R^4 は同一

あるいは相異なる $-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{CONH}_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{N}(\text{Ph})$,



$-\text{CH}=\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{Ph}$ で表わされる基を表わす)

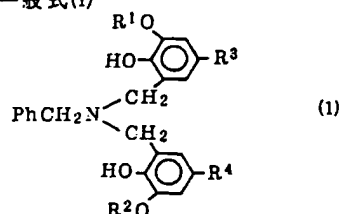
本発明に係る一般式(1)で表わされる化合物は、塩基あるいは酸と塩を形成することが可能であり、本発明による化合物の塩としては本発明の化合物

表 1

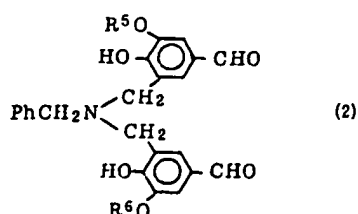
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	分子式 (分子量)	融点 (°C)	元 素 分 析					
							O		H		N	
							実験値	理論値	実験値	理論値	実験値	理論値
1	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅			C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₆ (595.68)	167~169	66.28	66.54	5.41	5.58	11.39	11.76
2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅			C ₁₅ H ₁₁ N ₅ O ₃ (779.85)	165~167	69.52	69.31	5.43	5.30	9.12	8.98
3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅			C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₆ S ₄ (693.88)	161~163	57.34	57.12	4.39	4.50	5.83	6.06
4	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅			C ₁₅ H ₁₁ N ₅ O ₃ (694.80)	138~141	74.48	74.33	5.71	5.66	6.27	6.05
5	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅			C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₆ S ₂ (840.08)	178~180	67.03	67.20	5.53	5.40	8.66	8.38

本発明の一般式(1)で表わされる化合物を合成する方法には次の様なものが挙げられる。例えば

(1) 一般式(1)

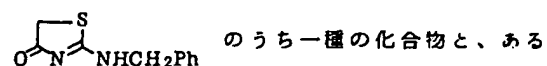
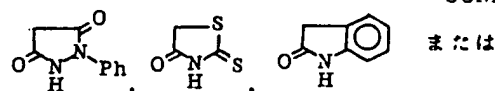


(式中、R¹, R², R³, R⁴は前記に同じ)で表わされる化合物は、H. Zimmer らの方法〔ジャーナル・オブ・オーガニク・ケミストリー(J. Org. Chem.), 24, 23(1959)；ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリク・ケミストリー(J. Het. Chem.), 3, 171(1965)〕等に従って、一般式(2)



(式中、R⁵, R⁶は同一あるいは相異なる水素またはC₁~C₃のアルキル基を表わす)

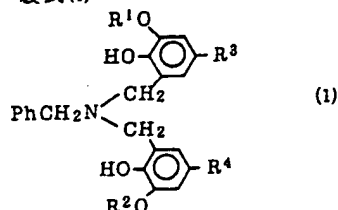
で表わされるアルデヒドと化合物CH₂(CN)CONH₂,



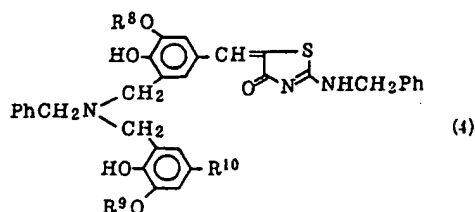
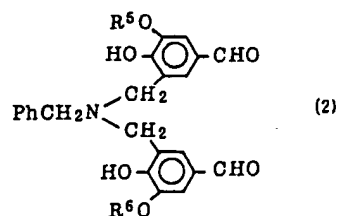
いは同時に二種の化合物とを無触媒下に、或は酸または塩基を触媒として縮合することにより合成することができる。触媒として用いる酸としては、硫酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のプロトン酸、三フッ化ホウ素等のルイス酸を挙げることができる。触媒として用いることができる塩基としては、アンモニア、ピペリジン、ピロリジン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、モノエタノールアミン、モルホリン、ピリジン、アニリン、1,3-ジアザビシクロ〔3.4.0〕ウンデカ-7-エン等の有機塩基；酢酸アンモニウム、酢酸ピペリジニウム等の有機酸アミン塩；酢酸ナ

トリウム、酢酸カリウム等の有機酸アルカリ金属塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート；水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物が挙げられる。

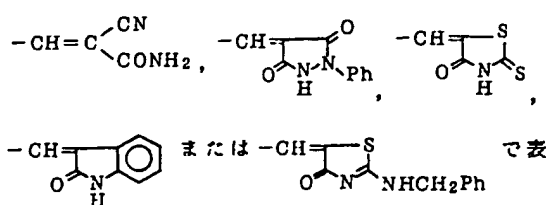
(2) 一般式(1)



(R¹, R², R³, R⁴は前記に同じ)で表わされる化合物は、一般式(2)



(式中、R⁸, R⁹は同一あるいは相異なる水素またはC₁~C₃のアルキル基を表わし、R¹⁰は



わされる基を表わす)

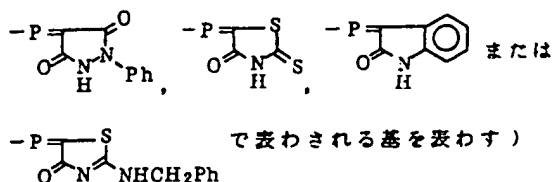
で表わされる化合物は、前項(1)、(2)等の方法により得られた一般式(5)

(R⁵, R⁶は前記に同じ)

で表わされるアルデヒドと一般式(3)

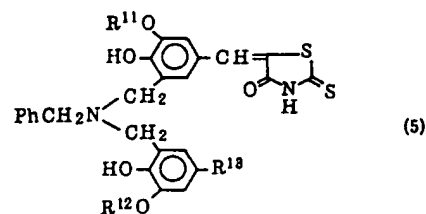


(式中、Arはアリール基、R⁷は $-P=C\begin{matrix} \text{CN} \\ \text{CONH}_2 \end{matrix}$ 、

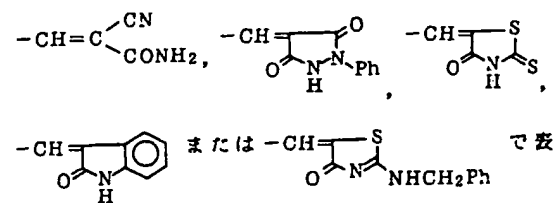


で表わされるイリドのうち一種の化合物と、あるいは同時に二種の化合物とを反応させることにより合成することができる。本合成法は、いわゆるウィッティヒ反応を用いるものであるが、上記アルデヒドと反応させるイリドとしては上記の一般式(3)で表わされる化合物以外にトリアルキルホスフィン、トリアリールアルシンから誘導されるイリドも同様用いる事ができる。

(3) 一般式(1)で表わされる化合物のうち、一般式(4)



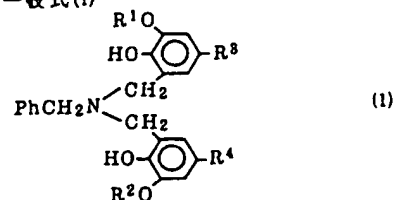
(式中、R¹¹, R¹²は同一あるいは相異なる水素またはC₁~C₃のアルキル基を表わし、R¹³は



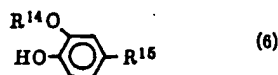
わされる基を表わす)

で表わされる化合物とベンジルアミンとを反応させる事により合成する事ができる。

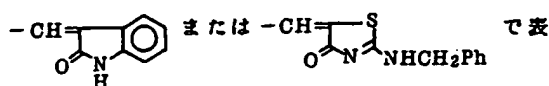
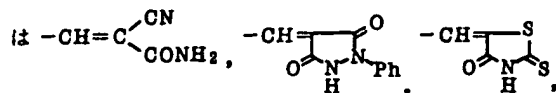
(4) 一般式(1)



(R^1, R^2, R^3, R^4 は前記に同じ) で表わされる化合物は、一般式(6)



(式中、 R^{14} は $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を表わし、 R^{15}



わされる基を表わす)

で表わされる化合物とベンジルアミンとホルムアルデヒドとを反応させる事により合成する事ができる。本合成法は、いわゆるマンニツヒ反応を用いるものであるが、ホルムアルデヒドとしてはホルマリン溶液、パラホルムアルデヒド等が挙げられる。

本発明に係る前記一般式(1)で表わされるトリベンジルアミン誘導体及びその塩はチロシンキナー

ゼ阻害剤、紫外線吸収剤並びに抗菌剤として有効である。

ゼ阻害剤、紫外線吸収剤並びに抗菌剤として有効である。

チロシンキナーゼ阻害活性より抗喘息剤、抗炎症剤、制癌剤、発癌防止剤、癌転移防止剤、神経用剤等としての用途が期待できる。

本発明の化合物によるチロシンキナーゼ阻害作用は、G. Carpenter もしくは S. Cohen らのチロシンキナーゼ活性測定法(ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(J. Biol. Chem.), 254, 4884 (1979); ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(J. Biol. Chem.), 257, 1523 (1982))を参考として測定した。

ヒト癌細胞由来樹立株 A-431 を牛胎児血清 10% ストレプトマイシン ($50 \mu\text{g}/\text{ml}$)、ペニシリン G (50 国際単位/ ml) 及びカナマイシン ($50 \mu\text{g}/\text{ml}$) を含有するダルベツコ変法イーグル培地(日本製薬株)中、 37°C で 5% CO_2 条件下で培養した。得られた細胞を上記のコーエンもしくはグラハムらの方法に準じて処理し、上皮細

胞増殖因子受容体-チロシンキナーゼ複合体を含有する膜標品(以下、膜標品と略記する)を得た。この膜標品を可溶化することなく以下の測定に用いた。

N-2-ハイドロキシエチルピペラジノー-N'-2-エタンスルホン酸緩衝液(20 mM , pH 7.4)、 MnCl_2 (1 mM)、牛血清アルブミン ($7.5 \mu\text{g}$)、膜標品(蛋白として $10 \mu\text{g}$) にジメチルスルホキシドに溶解した試料を加え、 0°C で 5 分間インキュベーション後、上皮細胞増殖因子(以下、EGF と略記する) (100 ng) を加え、 0°C で 15 分間インキュベーションした。次いで ($\gamma\text{-}^{32}\text{P}$) ATP ($3000 \text{ Ci}/\text{mmol}$, $0.1 \mu\text{Ci}$) を添加し、最終 $70 \mu\text{l}$ とし、更に 0°C で 15 分間インキュベーション後、反応液 $50 \mu\text{l}$ をワットマン 3 MM 伊紙に染みこませた後、直ちに 10% トリクロロ酢酸-10 mM ピロリン酸ナトリウム水溶液で反応を停止した。伊紙を同液で充分に洗浄し、次いでエタノールで洗浄後、乾燥し、液体シンチレーション・カウンターを用いて

伊紙に残存する放射能を測定し、この値を A とした。同時に対照として、EGF を添加しない反応、試料を添加しない反応、及び EGF と試料とを添加しない反応を行い、同様の測定を行い、各 B, C, 及び D とした。

チロシンキナーゼ阻害率は、下記の式により求めた。

$$\text{阻害率}(\%) = \frac{(C-D) - (A-B)}{C-D} \times 100$$

表 2 に本発明に係る化合物のチロシンキナーゼ阻害作用を示す。この結果から、本発明による化合物はチロシンキナーゼを強く阻害することが分る。なお化合物番号は表 1 の化合物番号に対応したものである。

表 2

化合物	濃度 (μM)	阻害率 (%)
1	1	100
2	1	74
3	1	25
4	1	81
5	1	100

表 3

化合物番号	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	モル吸光係数
1	248	2.11×10^4
	362	3.55×10^4
2	255	4.26×10^4
	400	3.63×10^4
	483	3.94×10^4
3	290	1.85×10^4
	404	5.14×10^4
4	258	3.13×10^4
	375	3.41×10^4
5	263	2.77×10^4
	370	4.13×10^4

又、本発明化合物は紫外線吸収作用を有するが、この作用により生体における日光紅斑（一般には日焼けと称される）の防止、有機高分子材料（例えばプラスチック、ゴム、塗料等）等の紫外線による劣化防止、あるいは写真画像の紫外線による変褪色防止等を目的とした紫外線吸収剤としての用途が期待される。

本発明の化合物の紫外線吸収スペクトルを溶媒としてメタノールを用いた通常の方法により測定し、モル吸光係数を算出した。結果を表3に示す。この結果から本発明による化合物は、かなり強く紫外線を吸収する事が分る。

以下余白

本発明に係る化合物のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対する抗菌力は、日本化学療法学会標準法（日本化学療法学会誌；第29巻，76頁（1981））に準じた方法により測定した。

すなわち、グラム陽性菌及びグラム陰性菌については、Mueller-Hinton broth (Difco)

培地で培養後、同培地にて菌数を約 $10^6/\text{ml}$ に調製したものを接種用菌液とした。別にMueller-Hinton Agar (Difco) 培地に、本化合物を2倍希釈で各濃度になるように加え、寒天平板培地を作成し、これに前記接種用菌液をニクローム線ループ（内径1mm前後）で2mm程度面塗抹した。以上のように各被検菌を塗抹した寒天平板培地を 37°C で18～20時間培養し、被検菌の発育を判定した。MIC値は完全に被検菌の発育が阻止された最低濃度をもって決定した。

その結果、化合物2はバチラス・サブテリス (*Bacillus subtilis*) IFO 3134に対しMIC $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、化合物3はマイクロコッカス・ルテウス (*Micrococcus luteus*) IFO 13867、バチラス・サブテリス (*Bacillus subtilis*) IFO 3184、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*) IFO 12732に対し、それぞれMIC $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、および化合物5はクレブシエラ・ニューモニア

(*Klebsiella pneumoniae*) IFO 3512に対し、MIC $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、本発明に係る化合物はグラム陽性菌及び陰性菌に対して有用である事が分った。

急性毒性

ICR系雄性マウス（体重23～26g）を用い、1群6匹とした。化合物(1)～(5)を0.2% Tween 80を含む2.5%アラビアゴム水溶液に懸濁したものを $0.1 \text{ ml}/10 \text{ g}$ 体重の割合で経口投与した。投与後2週間にわたり、一般症状を観察して死亡例/供試例数を求め、50%致死量LD₅₀（ mg/kg ）を推定した。その結果、本発明の化合物(1)～(5)は $500 \text{ mg}/\text{kg}$ 投与でも死亡例が観察されず、化合物(1)～(5)のLD₅₀は $500 \text{ mg}/\text{kg}$ 以上であると推察され、低毒性であることがわかった。

調剤および投与量

本発明に係るチロシンキナーゼ阻害剤、または抗菌剤としては経口、経腸または非経口投与による製剤のいずれをも選ぶことができる。具体的製剤としては錠剤、カプセル剤、細粒剤、シロップ

剤、坐薬、軟膏剤、注射剤等を挙げる事ができる。本発明に係る抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤の製剤の担体としては、経口、経腸、その他非経口的に投与するために適した有機または無機の固体または液体の、通常は不活性な薬学的担体材料が用いられる。具体的には、例えば結晶性セルロース、ゼラチン、乳糖、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物性および動物性脂肪および油、ガム、ポリアルキレングリコールがある。製剤中の担体に対する本発明抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤の割合は0.2～100%の間で変化させることができる。又、本発明に係る抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤は、これと両立性の他の抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤その他の医薬を含むことができる。この場合、本発明の抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤がその製剤中の主成分でなくてもよいことはいうまでもない。

本発明に係る抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤は、一般に所望の作用が副作用を伴うことな

く達成される投与量で投与される。その具体的な値は医師の判断で決定されるべきであるが、一般に成人1日当り10mg～10g、好ましくは20mg～5g程度で投与されるのが普通であろう。なお、本発明の抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤は有効成分として1mg～5g、好ましくは3mg～1gの単位の薬学的製剤として投与することができる。

(実施例)

次に本発明化合物の製造例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

実施例1 化合物1の合成

5,5'-[[(フェニルメチル)イミノ]ビス(メチレン)]ビス-3-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(1.35g)、 α -シアノアセトアミド(0.5g)、および触媒量のピペリジンをベンゼン(70ml)-酢酸(0.5ml)の混合溶媒中に加え、ダイーン・スターク型水分離装置を用いて脱水しながら3時間還流加熱する。冷後、

反応溶液をクロロホルム150mlで希釈し、水洗する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去する。得られる残渣をベンゼン-アセトン混合溶媒より再結晶すると、化合物1(1.62g、収率93%)が黄色針状晶として得られた。

実施例2 化合物2の合成

5,5'-[[(フェニルメチル)イミノ]ビス(メチレン)]ビス-3-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(0.93g)、1-フェニル-3,5-ピラゾリジンジオン(0.7g)、および触媒量のピリジンをベンゼン(70ml)-酢酸(0.5ml)の混合溶媒中に加え、ダイーン・スターク型水分離装置を用いて脱水しながら5時間還流加熱する。冷後、析出結晶を濾取し、エタノールより再結晶すると、化合物2(0.94g、収率60%)が赤褐色針状晶として得られた。

実施例3 化合物3の合成

5,5'-[[(フェニルメチル)イミノ]ビス(メチレン)]ビス-3-エトキシ-4-ヒドロキシ

ベンズアルデヒド(8g)、ローダニン(4.6g)、および触媒量のピペリジンをベンゼン(200ml)-酢酸(0.5ml)の混合溶媒中に加え、ダイーン・スターク型水分離装置を用いて脱水しながら5時間還流加熱する。冷後、析出結晶を濾取し、ベンゼン-アセトン混合溶媒より再結晶すると、化合物3(7.9g、収率66%)が黄色針状晶として得られた。

実施例4 化合物4の合成

5,5'-[[(フェニルメチル)イミノ]ビス(メチレン)]ビス-3-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(0.93g)、オキシインドール(0.53g)、および触媒量のピペリジンをベンゼン(70ml)-酢酸(0.5ml)の混合溶媒中に加え、ダイーン・スターク型水分離装置を用いて脱水しながら一晩還流加熱する。冷後、析出結晶を濾取し、エタノールより再結晶すると、化合物4(0.8g、収率22%)が淡黄色針状晶として得られた。

実施例5 化合物5の合成

化合物3 (1 g) およびベンジルアミン (0.65 g) をエタノール (50 ml) 中に加え、一晚還流加熱する。冷後、減圧下溶媒を留去する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマト (CHCl_3 : $\text{MeOH} = 100 : 2$) を用いて分離精製し、エタノールより再結晶すると、化合物5 (0.23 g 、収率 18 %) が黄色針状晶として得られた。

特 許 出 願 人 随 淵 化 学 工 業 株 式 会 社
代 理 人 弁 理 士 浅 野 真 一

第1頁の続き

⑤Int. Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/275	ADU	
31/40	ADZ	
31/415		7330-4C
31/425	AED	
C 07 D 209/34		7306-4C
231/36		7166-4C
277/26		7330-4C
277/42		7330-4C
C 08 K 5/17	CAB	
	KAY	A-6845-4J
C 12 N 9/99		8717-4B
// C 09 K 3/00	104	6683-4H
G 03 C 1/76		A-7915-2H